

PostDoc Rasmus Kjøbsted, MSc, PhD

Place of enrolment: University of Copenhagen, Department of Nutrition, Exercise and Sports

Principal supervisor: Professor, PhD, MSc Jørgen Wojtaszewski, University of Copenhagen, Department for Nutrition, Exercise and Sports

Title of project: TBC1D4 in muscle insulin sensitization

ABSTRACT

Background: Exercise is associated with a decreased prevalence of multiple diseases, including cardiovascular disease, increased blood pressure, type 2 diabetes, cognitive dysfunction and certain types of cancer. Thus, exercise may be viewed upon as a superior medicine. Skeletal muscle is responsible for ~80% of whole body glucose disposal during insulin stimulation and thus the sensitivity of this tissue to insulin becomes important for whole body glucose homeostasis and health in general. Importantly, exercise enhances skeletal muscle insulin sensitivity and thus health.

Purpose/hypothesis: The purpose of this project is to illuminate the molecular mechanisms involved in enhancing insulin sensitivity of skeletal muscle after exercise - and thus the health benefits of exercise. I hypothesize that TBC1D4 is bridging signals between insulin and exercise, and that this is key for the insulin sensitizing effect of exercise.

Methods: By having access to

- 1) muscle biopsy material from a cohort of Inuit carriers of the TBC1D4 p.Arg684T variant,
- 2) two novel TBC1D4 muscle-specific transgenic mouse models,
- 3) advanced omics analyses of human and animal muscle tissue,

I will investigate the mechanisms for insulin sensitization of skeletal muscle after exercise.

Expected outcome: The present project will provide novel and mechanistic insight to the regulatory role of exercise on muscle insulin sensitivity. The novel state-of-the-art animal/human experimental models and omics analyses will lead to a blueprint of muscle signaling in the insulin sensitized situation that will bring inspiration for new working hypotheses and validation studies. Furthermore, the insights will create a true potential for developing selective drugs that can enhance or mimic the effects of exercise on muscle insulin sensitivity which can be effective in the prevention and treatment of various diseases.

ABSTRAKT

Insulin er et hormon, der blandt andet sørger for at øge optaget af sukker fra blodet ind i kroppens celler. Her er det værd at bemærke, at op mod 80% af sukkeret fra blodet optages i musklerne ved tilstedeværelsen af insulin. Nedsat følsomhed overfor insulin, også kaldet insulinresistens, er en kraftig helbredsrisiko og er bl.a. en af årsagerne til at folk udvikler type 2 diabetes. I den forbindelse er det interessant, at fysisk aktivitet har vist sig at forbedre insulins virkning i musklerne både hos raske mennesker og hos patienter med insulinresistens. Dette er en af grundene til, at fysisk aktivitet anbefales som et centralt element i både forebyggelse og

behandling af type 2 diabetes. Til trods for intensiv forskning på området kender man i dag ikke de eksakte molekylære mekanismer, der ligger til grund for denne gavnlige effekt af fysisk aktivitet.

AMPK er et protein, der aktiveres under energi-stress i muskler og således blandt andet under fysisk aktivitet hos mennesker. Jeg har tidligere demonstreret, at farmakologisk aktivering af AMPK er tilstrækkelig til at øge virkningen af insulin i muskler samt, at AMPK er nødvendigt for at forbedre virkningen af insulin i muskulaturen i forbindelse med fysisk aktivitet. Man har i lang tid vidst, at proteinet TBC1D4 ser ud til at spille en vigtig rolle for insulins virkning i muskulaturen. Endvidere at der foregår et samspil mellem AMPK og TBC1D4. Baseret på dette er min hypotese, at TBC1D4 er det brodannende signalprotein, der er medvirkende til at øge insulinfølsomheden i muskulaturen efter fysisk aktivitet.

Formålet med dette forskningsprojekt er således at klarlægge TBC1D4's rolle for regulering af insulinfølsomheden efter fysisk aktivitet. Mere specifikt vil jeg undersøge, om fysisk aktivitet og lokal kontraktion af muskulaturen er i stand til at øge insulinfølsomheden i muskler fra to nye TBC1D4 genmodificerede musemodeller. Jeg vil endvidere teste og forsøge at overføre min foreslåede arbejdsmodel til menneskelig fysiologi ved undersøge den cellulære signaleringsprofil i insulinfølsomme muskler (efter fysisk aktivitet) fra mennesker, der mangler TBC1D4 i musklerne. Sidst vil jeg ved hjælp af avancerede proteomiske analyser af muskulatur fra mennesker og mus undersøge mulige proteiner forbundet med TBC1D4, der potentielt er involveret i regulering af insulinfølsomheden.

Resultaterne fra dette projekt vil skabe et potentiale for udvikling af selektive lægemidler, der kan forbedre eller efterligne effekten af fysisk aktivitet på insulinfølsomheden i musklerne, som kan være effektiv til forebyggelse og behandling af livstilsygdomme fx type 2 diabetes.